

대한진단검사의학회지 : 제 23권 제 2호 2003
Korean J Lab Med 2003; 23: 82-7

■ 임상화학 ■

혈중 N-Terminal Pro-Brain Type Natriuretic Peptide 농도와 심초음파 검사 지표와의 상관관계

김신영 · 김정호 · 김동수¹ · 권오현

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 내과학교실¹

Correlation of N-Terminal Pro-Brain Type Natriuretic Peptide Level and Echocardiographic Parameters

Sinyoung Kim, M.D., Jeong-Ho Kim, M.D., Dongsoo Kim, M.D.¹, and Oh Hun Kwon, M.D.

Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : N-terminal pro-brain type natriuretic peptide (NT-proBNP) has been identified as a promising biochemical marker for congestive heart failure (CHF). Recently, the NT-proBNP assay using electrochemiluminescence method has been developed. We evaluated clinical utilities of the NT-proBNP assay and its relationship with echocardiographic parameters.

Methods : The NT-proBNP was measured in eighty-four patients who experienced an echocardiographic examination. We compared the NT-proBNP level with several echocardiographic parameters for the left ventricular systolic function and cardiac chamber dimensions.

Results : The NT-proBNP level was significantly increased as with a decreasing left ventricular ejection fraction (LVEF). It was also positively correlated with the left ventricular mass, left ventricular mass index, left ventricular end diastolic dimension, and left ventricular end systolic dimension. In patients with left atrial and ventricular enlargement, the mean NT-proBNP level was 7418.4 ± 9937.7 pg/mL, which was significantly elevated compared with 354.3 ± 749.8 pg/mL in patients with normal cardiac chamber dimensions ($P < 0.001$).

Conclusions : The NT-proBNP showed a significant correlation with echocardiographic parameters, especially for the systolic function and chamber enlargement. Therefore, the NT-proBNP seemed to be a new and promising alternative biochemical marker for CHF. (*Korean J Lab Med* 2003; 23: 82-7)

Key Words : N-terminal pro-brain type natriuretic peptide, Echocardiography, Echocardiographic parameter, Congestive heart failure

서 론

울혈성 심부전의 빈도는 고혈압, 부정맥 및 허혈성 심장 질환의 이환율이 증가함에 따라 증가하고 있으며 이환된 환자의 5년 생존율이 50%에 미치지 못하여 이로 인한 사회·경제적인 손실

이 급격히 증가하고 있다[1, 2]. 울혈성 심부전은 조기 진단과 적절한 약물치료를 통하여 질병의 진행을 막거나 늦출 수 있으므로 울혈성 심부전의 조기 발견은 매우 중요하다[3, 4]. 현재 울혈성 심부전의 진단은 주로 심초음파도(echocardiography)에 의존하고 있으며 심초음파도에서 측정 가능한 여러 변수 중 좌심실 구혈률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 대표적인 기준으로 하고 있다[5]. 그러나 심초음파도는 시간, 노력, 숙련도가 필요한 고가의 검사로 대중적인 선별검사로 사용하기 어려워 이를 대체할 여러 가지 종류의 생화학적 지표들이 개발되었다. 대표적인 울혈성 심부전의 생화학적 지표로 나트륨이뇨 펩타이드

접 수 : 2002년 9월 11일 접수번호 : KJCP1608

수정본접수 : 2003년 1월 22일

교신저자 : 권 오 현

우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

전화 : 02-361-5861, Fax : 02-393-3320

E-mail : kohkoh@yumc.yonsei.ac.kr

(natriuretic peptides)가 있으며 atrial type natriuretic peptide (ANP), N-terminal proANP (NT-proANP), brain type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP (NT-proBNP) 등이 이에 속한다[6]. 이 중에서 ANP는 혈중 반감기가 짧으며, 채혈 시의 자세나 채혈 전의 약물투여에 의해 많은 영향을 받으며 실온에서 2-3시간 동안만 안정하여 정확한 혈중 농도 측정이 어려운 점이 있다. 이에 비해 NT-proANP, BNP, NT-proBNP는 반감기가 상대적으로 길며, 분석전 변수에 크게 영향을 받지 않고, 실온에서 장시간 안정하여 측정이 용이하다. 특히, NT-proBNP는 생화학적 활성 분자인 ANP나 BNP보다 분자의 크기가 크고, 혈중에 비교적 고농도로 존재하여 면역분석법을 이용한 측정에서 보다 우수한 분석능을 가진다[6]. 나트륨이뇨 펩타이드의 임상적 유용성은 BNP가 가장 활발히 연구되었는데, BNP는 울혈성 심부전의 NYHA 분류와 우수한 상관관계를 보이며, 울혈성 심부전의 예후와도 연관이 있고[7-11], 또한 무증상 좌심실 부전(asymptomatic LV dysfunction)과 이완기 기능 장애(diastolic dysfunction)의 진단에도 유용한 것으로 보고되어 있다[12-14]. NT-proBNP의 경우에는 BNP의 임상적 유용성과 비슷하며 초기의 좌심실 부전 진단에 있어서 BNP보다 우수하다는 보고가 있다[15, 16]. NT-proBNP는 최근 전기화학발광면역 분석법(electrochemiluminescence immunoassay)을 이용한 자동화 장비로 측정할 수 있게 되었으며 정밀도, 검체 종류간의 상관성, 일간 변동 등의 평가에서 우수한 분석능을 검증 받은 바 있다[17]. 이는 자동화 장비를 이용한 신속한 측정 및 보고로 임상적으로 유용하게 사용될 것으로 기대된다. 본 연구에서는 NT-proBNP를 실제로 임상적으로 적용하기에 앞서 하나의 기초적인 자료로써 혈중 NT-proBNP 농도와 여러 가지 심초음파도 변수와의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 3월까지 세브란스병원 심장혈관센터에서 심초

음파도를 실시한 환자 중 좌심실 구혈률 값에 근거하여 선택한 84명을 대상으로 하였다. 이들의 진단명으로는 관상동맥질환 45명, 관상동맥질환이 없는 울혈성 심부전 19명, 심장판막질환 6명, 본태성 고혈압 4명, 부정맥 2명, 대동맥류 2명, 확장성심근증 2명, 비후성심근증 2명, 심근염 1명, 폐성심 1명이었다. 대상군을 좌심실 구혈률에 따라 1군(LVEF >71%), 2군(LVEF 61-70%), 3군(LVEF 51-60%), 4군(LVEF 41-50%), 5군(LVEF 31-40%), 6군(LVEF <30%)으로 구분하였으며 각 군의 일반적인 특성을 Table 1에 정리하였다.

2. 방법

대상군에서 정맥혈 채혈 후 혈청을 분리하였고 검사 시까지 -70℃에서 냉동 보관하였다. NT-proBNP는 Elecsys 2010 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) 장비를 사용하여 전기화학 발광면역분석법으로 측정하였다. 이 방법을 이용한 혈중 NT-proBNP의 측정범위는 5-35,000 pg/mL이다. 이 외에 크레아티닌은 자동생화학분석기기(Hitachi 747, Hitachi Co., Nagashi, Japan)를 사용하여 측정하였다.

심초음파도 검사 지표는 M형 심초음파도를 사용하여 좌심실 구혈률, 수축말기 좌심실 내경(left ventricular end systolic dimension, LVESD), 이완말기 좌심실 내경(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD), 이완말기 심실중격 두께(interventricular septal thickness, IVST)와 좌심실 후벽 두께(left ventricular posterior wall thickness, PWT)를 측정하였으며 세제곱법으로 좌심실 질량(left ventricular mass, LVM)을 계산하고 신장과 체중을 이용하여 체표면적을 구하고 이를 이용하여 좌심실 질량지수(left ventricular mass index, LVMI)를 산출하였다. 위의 심초음파도 검사 지표와 혈중 NT-proBNP 농도와의 상관성을 조사하였으며, 또한 대상군을 심장비대가 없는 군, 좌심방비대만 있는 군, 좌심실비대만 있는 군과 좌심방, 좌심실 비대가 함께 있는 군의 4군으로 나누어 심장비대의 정도와 혈중 NT-proBNP 농도와의 상관성을 알아보았다.

SPSS (version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 좌심실 구혈률에 따른 혈중 NT-proBNP 농도의 차이는 분

Table 1. Demographic and biochemical characteristics of study population according to left ventricular ejection fraction (LVEF)

Group (LVEF)	N (M/F)*	Age (years)	NT-proBNP (pg/mL)		Creatinine (mg/mL)
		Mean [†] (range)	Mea [‡] ±SD	Range	Mean [†] ±SD
1 (>71%)	19 (9/10)	55.7 (22-81)	233.3 ± 294.1	5.7-1129	1.0 ± 0.2
2 (61-70%)	20 (11/9)	61.8 (35-77)	323.2 ± 543.3	14.8-23662	1.0 ± 0.2
3 (51-60%)	15 (7/8)	63.9 (51-76)	518.3 ± 618.5	27.6-2089	0.9 ± 0.2
4 (41-50%)	9 (7/2)	60.9 (46-73)	1774.5 ± 1520.9 [§]	161.0-4678	1.0 ± 0.2
5 (31-40%)	11 (6/5)	68.1 (59-78)	6176.6 ± 7722.9 [§]	415.6-22374	1.7 ± 1.1
6 (<30%)	10 (7/3)	58.3 (20-77)	8990.1 ± 9832.0 [§]	1977-35000	1.5 ± 1.3
Total	84 (47/37)	61.1 (20-81)	2291.5 ± 5286.7	5.7-35000	1.2 ± 0.7

*Chi-square test, $P>0.05$. [†]Kruskal-Wallis test, $P>0.05$. [‡]Kruskal-Wallis test, $P<0.001$. [§]Mann-Whitney test versus group 1, $P<0.001$.

Table 2. Characteristics of echocardiographic parameters of study population

Group	LVM (g)*	LVMI (g/M ²)*	LVEDD (mm)*	LVESD (mm)*	IVST (mm)	PWT (mm)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
1	111.1 ± 28.5	66.4 ± 13.8	47.8 ± 6.1	28.8 ± 4.1	10.2 ± 2.3	9.6 ± 1.7
2	111.2 ± 20.5	65.6 ± 12.0	48.2 ± 7.2	32.1 ± 5.2	10.2 ± 1.4	9.7 ± 1.4
3	129.5 ± 30.4	75.2 ± 17.1	52.3 ± 4.5 [†]	37.1 ± 3.5 [†]	9.9 ± 1.6	10.0 ± 1.4
4	138.2 ± 37.7	80.7 ± 20.0 [†]	51.0 ± 4.2	36.8 ± 3.0 [†]	10.7 ± 2.1	10.8 ± 2.1
5	164.5 ± 65.5 [†]	107.1 ± 48.9 [†]	58.7 ± 6.7 [†]	48.4 ± 5.9 [†]	9.8 ± 1.9	10.4 ± 2.6
6	207.8 ± 67.9 [†]	126.7 ± 41.0 [†]	71.4 ± 11.3 [†]	63.8 ± 11.0 [†]	9.0 ± 1.3	9.9 ± 1.2
Total	135.8 ± 51.1	81.8 ± 33.0	53.3 ± 10.1	38.7 ± 12.3	10.0 ± 1.8	10.0 ± 1.7

*Kruskal-Wallis test, $P < 0.001$. [†]Mann-Whitney test versus group 1, $P < 0.05$.

Abbreviations: LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; LVEDD, left ventricular end diastolic dimension; LVESD, left ventricular end systolic dimension; IVST, interventricular septal thickness; PWT, left ventricular posterior wall thickness.

Table 3. Chamber enlargement and NT-proBNP level

	N	NT-proBNP (pg/mL)		P value*
		Mean ± SD	Range	
Normal	44	354.3 ± 749.8	5.7-4678	-
LAE	12	1060.4 ± 920.3	75.7-3208	0.001
LVE	14	4308.1 ± 5506.4	20.6-19779	0.000
LAE & LVE	14	7418.4 ± 9937.7	392.9-35000	0.000
Total	84	2291.5 ± 5286.7	5.7-35000	

*P value by Mann-Whitney test versus normal group.

Abbreviations: LAE, left atrial enlargement; LVE, left ventricular enlargement.

산분석을 시행하였으며, 혈중 NT-proBNP 농도와 각 심초음파 검사지표와의 상관분석을 하였다. 또한 심장비대 유무에 따른 혈중 NT-proBNP 농도의 차이를 알아보기 위하여 분산분석을 시행하였으며, 좌심실 구혈률이 각각 60%, 40% 미만인 환자를 선별하기 위한 혈중 NT-proBNP 농도의 ROC 분석을 시행하였다.

결 과

좌심실 구혈률에 근거하여 대상군을 6군으로 나누었을 때 각 군의 나이 및 성별의 분포와 혈중 크레아티닌 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 혈중 NT-proBNP 농도는 각 군간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$, Table 1). 각 군별 심초음파도 검사지표 중에서 좌심실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경, 수축말기 좌심실 내경이 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($P < 0.001$, Table 2), 이외의 검사 지표인 이완말기 심실중격 두께와 좌심실 후벽 두께는 차이가 없었다($P > 0.05$, Table 2). 혈중 NT-proBNP 농도는 심초음파도 검사 지표 중 좌심실 구혈률, 좌심실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경과 수축말기 좌심실 내경은 유의한 상관관계를 보였으나(Fig. 1) 다른 심초음파도 검사 지표와는 상관관계를 보이지 않았다.

좌심방과 좌심실 비대를 동반한 14명에서의 평균 혈중 NT-

proBNP 농도는 7418.4 pg/mL로 심장비대가 없는 44명의 354.3 pg/mL에 비하여 유의하게 높았을 뿐만 아니라 좌심방비대 혹은 좌심실비대 만을 가진 대상에 비하여도 유의하게 높은 값을 보였다(Table 3).

좌심실 구혈률이 60% 미만인 환자 선별에 있어서의 혈중 NT-proBNP 농도의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 ROC 분석을 한 결과 AUC (area under curve)가 0.842이었으며, 좌심실 구혈률이 40% 미만인 환자를 선별하기 위한 경우 AUC가 0.947이었다(Fig. 2).

고 찰

노년 인구의 증가와 함께 심혈관 질환을 가진 환자들도 의학적 진단 및 치료기술의 발달로 과거보다 더 많이 생존할 수 있게 됨에 따라 울혈성 심부전의 발생률 및 유병률이 증가되고 있는 양상이다. 무증상기의 울혈성 심부전증 환자에서의 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제 및 알도스테론 길항제의 투여를 통해 질병의 악화를 예방하며 사망률을 감소시킬 수 있으므로 울혈성 심부전증의 조기진단은 매우 중요하다[3, 4]. 울혈성 심부전증의 조기진단 방법으로는 심초음파도가 있으나 이는 고가의 장비와 숙련된 검사자가 필요하여 실제적으로 선별검사로 사용되기는 어려운 단점이 있다. 이에 혈중 나트륨이뇨 펩타이드 농도를 사용하여 울혈성 심부전의 조기진단에 이용하려는 시도가 지속적으로 있었으며 최근 현장검사(point-of-care testing, POCT) 장비를 이용한 혈중 BNP 농도의 측정방법이 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)으로부터 공인을 받아서 임상적인 적용 단계에 이르고 있다. 혈중 BNP 농도는 울혈성 심부전의 임상적 분류인 NYHA 분류와 상관관계가 우수하여 울혈성 심부전의 진단에 사용될 수 있을 뿐만 아니라 예후 판단과 치료 효과의 판정에도 사용될 수 있다[7-11]. 나트륨이뇨 펩타이드 중에서 BNP 이외에도 울혈성 심부전의 생화학적 지표로는 ANP, NT-proANP와 NT-proBNP가 있으며 이에 대한 연구가 꾸준히

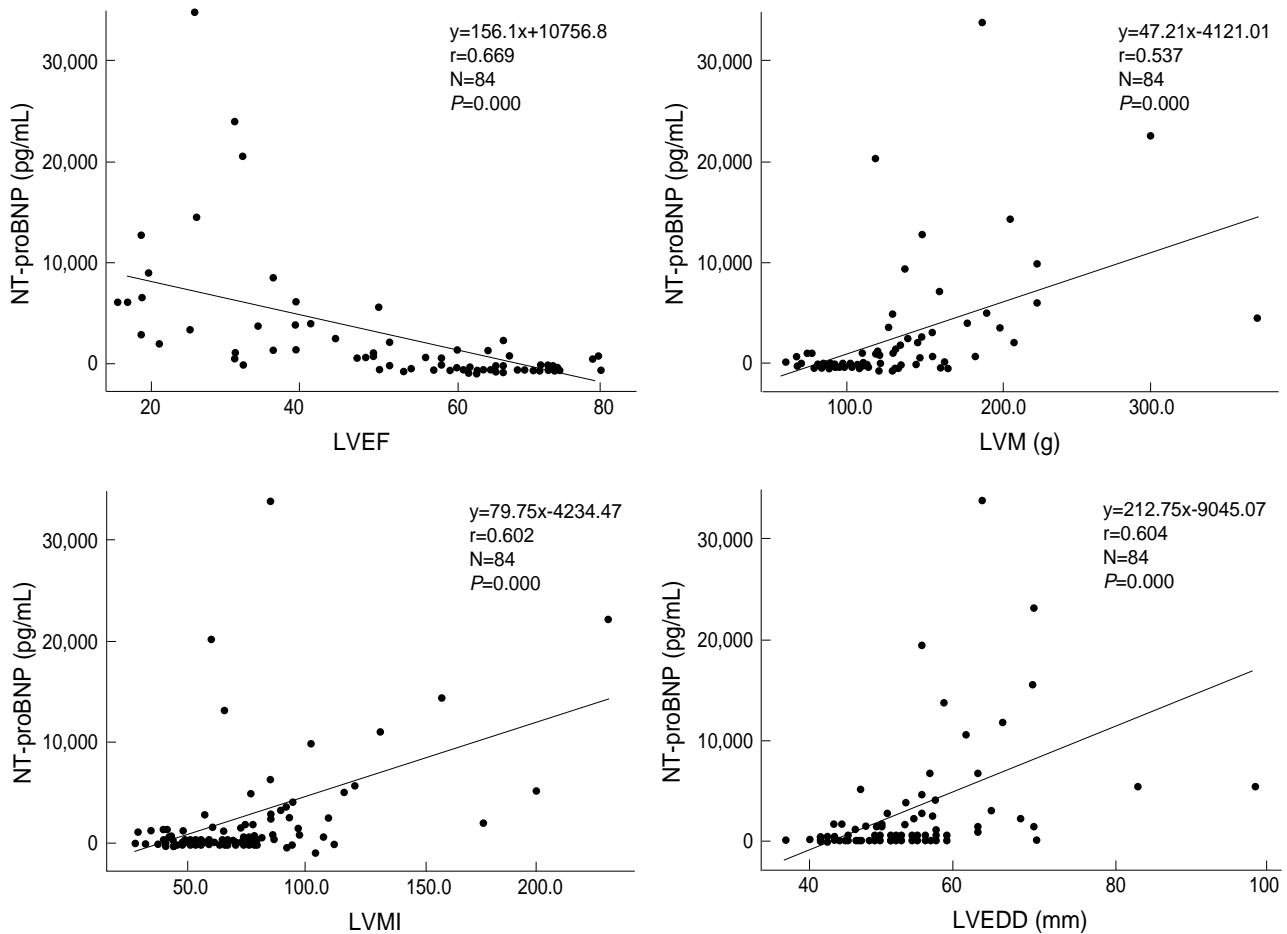


Fig. 1. Relationship between NT-proBNP level and echocardiographic parameters (P value by two tailed Spearman's correlation). LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; LVEDD, left ventricular end diastolic dimension.

진행되고 있다. 특히 NT-proBNP는 건강인의 혈중에서 BNP보다 고농도로 존재한다는 것과 분자의 크기가 커서 2개의 서로 다른 항원 결정기를 가진 항체를 제작하기 쉽다는 점에서 이론적으로 측정하기가 쉬운 물질로 알려져 있다[18]. 또한 기존의 나트륨이뇨 펩타이드의 농도 측정은 방사성면역측정법(radioimmunoassay, RIA)이나 면역방사선계수측정법(immunoradiometric assay, IRMA)을 사용하여 검사 소요시간이 길며 비용이 많이 드는 단점이 있었으나, POCT 장비를 이용한 BNP의 신속한 측정이 가능해지면서 울혈성 심부전의 진단에 많은 도움을 주고 있다. 본 연구에서는 전기화학면역발광측정법을 사용하여 측정한 혈중 NT-proBNP 농도와 심초음파도 검사 지표간의 상관관계를 살펴봄으로써 울혈성 심부전에서의 NT-proBNP 측정의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

본 연구에서는 이전의 보고[15, 16, 22]와 마찬가지로 울혈성 심부전 진단의 가장 기초적인 심초음파도 검사지표인 좌심실 구혈률이 감소함에 따라서 혈중 NT-proBNP 농도가 증가함을 알 수 있었으며 특히 좌심실 구혈률이 40% 미만일 경우에 급격히

증가함을 알 수 있었다. 하지만 이전의 보고와는 다른 NT-proBNP 측정방법을 사용하였기 때문에 절대값을 서로 비교할 수는 없었으며 신기능의 장애 시 혈중 나트륨이뇨 펩타이드의 농도가 증가한다는 많은 보고[19-21]가 있으나 본 연구에서는 혈중 크레아티닌 농도가 높은 신기능 장애 환자가 없어 확인하지 못하였다. 또한, 본 연구대상에 포함되지 않은 2명의 환자에서는 혈중 NT-proBNP 농도가 각각 23,662, 12,214 pg/mL로 증가하였으나 좌심실 구혈률은 68, 76%로 감소하지 않은 소견을 보였는데, 이는 2명 모두에게서 심장의 수축기능은 유지되는 반면에 중증의 심방세동으로 인한 이완기능의 장애에 의하여 혈중 NT-proBNP 농도가 증가한 것으로 사료된다. 따라서 심방세동을 가진 환자의 혈중 NT-proBNP 검사 결과 해석 시에는 주의할 필요가 있다[22].

좌심방이나 좌심실의 비대 여부에 따른 혈중 NT-proBNP 농도는 좌심방과 좌심실비대가 동반되어 있는 경우 통계학적으로 유의하게 증가하였으며 좌심방이나 좌심실비대가 단독으로 존재할 경우에도 심장비대가 없는 대상군에 비하여 증가하였다. 이는 좌심실 구혈률이 감소함에 따라서 심초음파도 검사지표 중 좌심

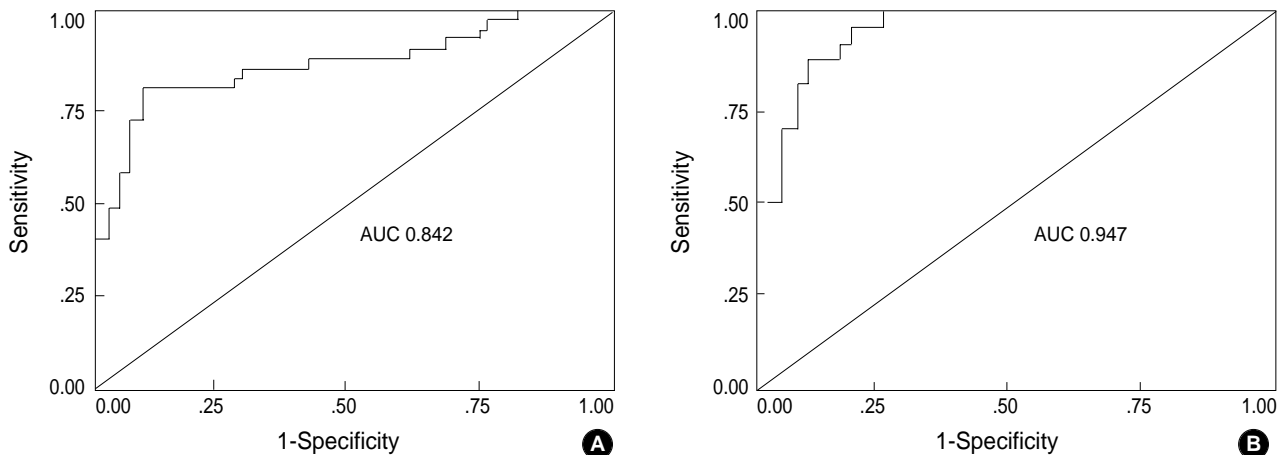


Fig. 2. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves for NT-proBNP to (A): correctly identify patients with impaired LVEF (LVEF<60% according to M-mode echocardiography) and to (B): correctly identify patients with LVEF<40%. AUC, area under curve.

실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경, 수축말기 좌심실 내경이 증가하는 것과 같은 맥락으로 해석할 수 있다. 또한 좌심실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경, 수축말기 좌심실 내경이 증가할수록 혈중 NT-proBNP 농도는 증가하였으며 이는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다.

또한 좌심실 구혈률 60%를 기준으로 하여 ROC 분석을 할 경우 AUC가 0.842로 이전의 보고에서 BNP, NT-proBNP, NT-proANP가 각각 0.75, 0.67, 0.69인 것에 비하여 본 검사방법을 통한 혈중 NT-proBNP 농도 측정은 울혈성 심부전에서의 임상적 유용성이 높다고 할 수 있다[23].

혈중 NT-proBNP 농도의 참고범위는 제조사에 의하면 성별, 연령별 차이가 존재하여 50세 미만의 경우 남자 88 pg/mL, 여자 152 pg/mL 이하이며, 50세 이상의 경우 남자 227 pg/mL, 여자 334 pg/mL 이하이다. Schulz 등[24]은 연령의 증가에 따른 NT-proBNP의 증가가 관찰되며, 남녀간의 차이는 없다고 보고한 반면, BNP가 estrogen에 의해 여자가 남자보다 높다는 상반된 연구[25]도 있어 추후 적절한 정상 참고군에 대한 논의가 이루어진 후 참고범위의 설정에 관한 연구가 이루어져야 할 것이다.

혈중 NT-proBNP 농도와 심초음파 검사지표인 좌심실 구출율, 좌심실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경, 수축말기 좌심실 내경과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으며 이는 혈중 NT-proBNP 농도가 울혈성 심부전의 조기 진단에서 심초음파의 역할을 상당 부분 대체할 수 있는 검사로 평가할 수 있으며 울혈성 심부전의 진단 이외의 예후 추정과 치료효과 판정에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 울혈성 심부전의 진단, 예후 및 치료효과 판정에 사용되는 생화학적 지표로 NT-proBNP가 활발히 논의되고 있으며, 본

연구에서는 전기화학발광면역분석법으로 측정된 혈중 NT-proBNP 농도와 심초음파도 검사지표 간의 상관관계를 살펴보았다.

방법 : 2002년 1월부터 3월까지 세브란스병원 심장혈관센터에서 심초음파를 시행한 환자 중에서 좌심실 구혈률에 따라 선택한 84명을 대상으로 하여 혈중 NT-proBNP 농도를 측정하였으며 심초음파 검사지표 중 좌심실 구혈률, 수축말기 좌심실 내경, 이완말기 좌심실 내경, 이완말기 심실중격 두께, 좌심실 후벽 두께, 심장비대 여부를 조사하였으며 좌심실 질량과 좌심실 질량지수를 산출하였다.

결과 : 좌심실 구혈률이 감소함에 따라 혈중 NT-proBNP농도는 통계학적으로 유의하게 증가하였으며 특히 40% 미만일 경우 급격히 증가하였으며, 혈중 NT-proBNP 농도는 이외의 심초음파 검사지표 중 좌심실 질량, 좌심실 질량지수, 이완말기 좌심실 내경, 수축말기 좌심실 내경과 유의한 상관관계를 보였다. 또한 혈중 NT-proBNP 농도는 좌심방과 좌심실 비대가 동반되어 있는 경우 심장비대가 없는 군에 비해서 통계학적으로 유의하게 높았다(7418.4 ± 9937.7 vs. 354.3 ± 749.8 pg/mL, $P < 0.001$).

결론 : 전기화학발광면역분석법을 이용한 혈중 NT-proBNP의 측정은 심초음파 검사지표, 특히 좌심실 구혈률, 심장비대여부와 우수한 상관관계를 보였으며 이는 울혈성 심부전의 생화학적 지표로서 심초음파 검사를 부분 대체 혹은 보완할 수 있는 우수한 검사로 사료된다.

참고문헌

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-25.
2. Sharpe N and Doughty R. Epidemiology of heart failure and left ventricular dysfunction. Lancet 1998; 352(S): 3-7.

3. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions: the SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
4. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A): 1-38.
5. Remme WJ and Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
6. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-88.
7. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 170-9.
8. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
9. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
10. Tsutamato T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
11. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
12. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
13. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
14. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-702.
15. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
16. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 1999; 20: 1736-44.
17. Sokoll LJ, Baum H, Collinson P, Gurr E, Haass M, Luthe H, et al. Performance evaluation of Elecsys® proBNP in a multicenter study. *Clin Chem* 2002; 48(Suppl A): 91.
18. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.
19. Franz M, Woloszczuk W, Horl WH. N-terminal fragments of the proatrial natriuretic peptide in patients before and after hemodialysis treatment. *Kidney Int* 2000; 58: 374-83.
20. Akiba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo F. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44(S): 61-4.
21. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1559-66.
22. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1256-62.
23. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 193-7.
24. Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 33-42.
25. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.